

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek naar ravulizumab bij volwassen en adolescente deelnemers met trombotische microangiopathie (TMA) na een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)

Gepubliceerd: 28-04-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510107-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid van ravulizumab ten opzichte van placebo bij de behandeling van volwassen en adolescente...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54406

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1210-TMA-313

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

HSCT-TMA, stolling in kleine bloedvaten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals
Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hematopoëtische stamceltransplantatie, Ravulizumab, Trombotische microangiopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De TMA-respons gedurende 26 weken.

Secundaire uitkomstmaten

1. Tijd tot TMA-respons
2. Verandering ten opzichte van de baseline in TMA-geassocieerde orgaandisfunctie in het renaal systeem, cardiovasculair systeem, pulmonair systeem, centraal zenuwstelsel en gastro-intestinaal systeem op 26 weken en 52 weken
3. Verandering vanaf baseline in eGFR in week 26 en week 52
4. TMA terugval tijdens de follow-up periode
5. Totale overleving (OS) op 26 weken en 52 weken
6. Mortaliteit zonder recidief

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trombotische microangiopathie (TMA) is een potentieel fatale complicatie van

hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) na de transplantatie, presenteert zich in de vorm van endotheelletsel en tast de nieren en andere organen aan. Er bestaan momenteel geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van patiënten met HSCT TMA. De primaire interventie voor HSCT TMA bestaat uit stopzetting van middelen en/of behandeling van aandoeningen die TMA activeren. Bij sommige patiënten resulteert de stopzetting van het verstorende middel en/of de behandeling van een eventueel daarmee geassocieerde activerende aandoening echter niet in een omkering van de HSCT TMA. Andere mogelijkheden van ondersteunende zorg geven een beperkte klinische respons. Gezien de ernst van de ziekte en de beperkingen van de beschikbare interventies is er een aanzienlijke on vervulde behoefte aan ontwikkeling van aanvullende behandelingen die werkzaam en veilig zijn voor patiënten met HSCT TMA. Het is aangetoond dat complement een belangrijke rol bij de pathogenese van HSCT TMA speelt, en complementremming met behulp van eculizumab heeft potentieel voordeel aangetoond bij de behandeling van patiënten met HSCT TMA. Aangezien ravulizumab, net als eculizumab, resulteert in volledige en aanhoudende remming van vrij C5, luidt de hypothese dat ravulizumab op soortgelijke wijze effectief zou moeten zijn bij de behandeling van HSCT TMA. Ravulizumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam, een biologische entiteit ontwikkeld voor de behandeling van complementgemedieerde aandoeningen, waaronder paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) waarvoor ravulizumab is goedgekeurd in de Europese Unie. Ravulizumab bindt aan het complementeiwit C5 en remt daarmee de splitsing daarvan in C5a en C5b tijdens de complementactivatie. Deze remming verhindert de afgifte van de pro-inflammatoire mediator C5a en remt de vorming van het cytolytisch porievormend membraanaanvalcomplex C5b-9. Het voorgestelde doseringsschema zal naar verwachting remming van het terminale complement bereiken bij patiënten met HSCT TMA.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510107-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid van ravulizumab ten opzichte van placebo bij de behandeling van volwassen en adolescenten deelnemers met HSCT TMA.

Onderzoeksopzet

Dit is een uit twee stadia bestaand, multicenter fase 3-onderzoek naar ravulizumab bij adolescenten (12 tot 17 jaar oude) en volwassen deelnemers met trombotische microangiopathie (TMA) na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In stadium 1 krijgen alle deelnemers een op gewicht gebaseerd doseringsschema van ravulizumab plus goede ondersteunende zorg (best supportive care, BSC). In stadium 2 worden de deelnemers in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling, gedurende 26 weken, met ofwel het in stadium 1 bevestigde, op gewicht gebaseerde doseringsschema van ravulizumab plus BSC ofwel de overeenstemmende placebo plus BSC.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de onderzoeksdeelnemers aan dit onderzoek duurt 53 weken en bestaat uit een keuringsperiode, een behandelingsperiode en een vervolgperiode. Tijdens de behandelingsperiode dienen de onderzoeksdeelnemers 14 keer naar het onderzoekscentrum te komen. Tijdens de vervolgperiode wordt gedurende nog eens ongeveer 6 maanden contact onderhouden met de onderzoeksdeelnemers. Naast de hierboven beschreven interventie gaat deelname aan dit onderzoek gepaard met het afnemen van bloed tijdens meerdere bezoeken, stralingsblootstelling via röntgenfoto's of CT-scans van de thorax, een rectaal uitstrijkje indien geen ontlastingsmonster kan worden afgenomen en, indien van toepassing, vaccinaties. De onderzoeksdeelnemers worden aan het volgende onderworpen: vragen betreffende de medische voorgeschiedenis; zwangerschapstesten; bepaling van vitale functies; lichamelijk onderzoek; ECG's; echocardiogrammen; vragenlijsten over de kwaliteit van leven; verzamelen van ontlastingsmonsters en urinemonsters. Van onderzoeksdeelnemers wordt verwacht dat zij niet aan andere medische onderzoeken deelnemen, hun afspraken voor de bezoeken nakomen, de instructies van het onderzoeksteam opvolgen, te allen tijde een patiëntenkaart bij zich dragen, geen sperma/eicellen doneren en geschikte anticonceptiemethoden gebruiken.

Ernstige bijwerkingen

Meningokokkeninfectie/meningokokkensepsis is een bijwerking die soms optreedt en bij minder dan 1% van de patiënten wordt waargenomen. De infectie kan het weefsel rond de hersenen en het ruggenmerg aantasten (meningokokkenmeningitis) of kan zich in het bloed ontwikkelen (meningokokkensepsis).

Meningokokkeninfecties kunnen snel levensbedreigend of dodelijk worden.

Andere ernstige infecties, waaronder gedissemineerde gonokokkeninfectie, zijn gemeld met ravulizumab. U loopt mogelijk risico op deze infectie die wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria gonorrhoeae*

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 10% van de patiënten)

- o Diarree
- o Reacties op de injectieplaats (bij SC-toediening)
- o Nasofaryngitis (zwellings van de neusholtes en keel)
- o Bovenste luchtweginfectie (verkoudheid)
- o Hoofdpijn

Gezien de grote onvervulde behoefte aan effectieve therapieën voor HSCT TMA, de resultaten bij deze patiëntenpopulatie met de momenteel beschikbare zorg én de

genomen maatregelen om het risico voor deelnemers aan dit onderzoek zo veel mogelijk te beperken, worden de in verband met ravulizumab geïdentificeerde mogelijke risico's gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die aan deelnemers met HSCT TMA geboden kunnen worden.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
Boston MA 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals

Seaport Boulevard 121
Boston MA 02210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 12 jaar of ouder, op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier (ICF) 2. Deelnemers die ten tijde van de screening een HSCT hebben ondergaan in de voorgaande 12 maanden op het moment van Screening. 3. Een diagnose van TMA, op basis van het voldoen aan alle volgende criteria gedurende de screeningsperiode en/of <14 dagen voorafgaand aan de screeningsperiode: • De novo trombocytopenie of ongevoeligheid voor bloedplaatjestransfusie • De novo anemie of toename van de noodzaak van transfusie • Een van de volgende markers van hemolyse * LDH > ULN voor leeftijd * Aanwezigheid van schistocyten ≥ 2 high power field (HPF) of $>1\%$ in perifere bloeduitstrijkje • Proteïnurie bij urineanalyse in situ • Aanwezigheid van hypertensie 4. Deelnemers moeten HSCT TMA hebben die ondanks initiële behandeling van een activerende aandoening aanhoudt (houdt ten minste 72 uur aan na de behandeling van het activerende middel/de activerende aandoening) • Stopzetting of dosisverlaging van het versturende middel (bv. calcineurineremmers) • Behandeling van een eventuele onderliggende infectie • Behandeling van onderliggende GVHD 5. Lichaamsgewicht ≥ 30 kg bij Screening of ≤ 7 dagen voor aanvang van de Screeningsperiode (datum toestemming). 6. Deelnemers moeten, indien klinisch uitvoerbaar, tegen meningokokkeninfecties worden gevaccineerd volgens de richtlijnen van de instelling voor immuunrestitutie na HSCT. Deelnemers <18 jaar oud moeten, indien klinisch uitvoerbaar, opnieuw tegen Haemophilus influenzae type b (Hib) en Streptococcus pneumoniae gevaccineerd worden volgens de richtlijnen van de instelling voor immuunrestitutie na HSCT. Alle deelnemers moeten middels profylactische antibiotica dekking toegediend krijgen volgens de richtlijnen van de instelling voor profylaxe tegen infectie na een transplantatie, inclusief dekking tegen N. meningitidis, gedurende ten minste 2 weken na de meningokokkenvaccinatie. Deelnemers die geen meningokokkenvaccin kunnen krijgen, moeten profylaxe met antibiotica als dekking tegen N. meningitidis krijgen gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 8 maanden na de laatste dosis ravulizumab 7. Anticonceptie mannen en vrouwen - Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen en vrouwen dient in overeenstemming te zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor deelnemers aan een klinisch onderzoek 8. Deelnemers moeten in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven, waaronder begrepen naleving van de vereisten en beperkingen die vermeld staan in de informatiebrief, het toestemmingsformulier en dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende familiale of verworven deficiëntie van 'a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13' (ADAMTS13) (activiteit <5%) 2. Bekend Shigatoxine-gerelateerd hemolytisch uremisch syndroom (ST-HUS) 3. Positieve directe Coombstest 4. Klinische Diagnose of verdenking van uitgezaaide intravasculaire stolling (DIC) 5. Bekend

beenmerg-/transplantaatfalen 6. Diagnose van veno-occlusieve ziekte (VOD), ongeacht de ernst 7. Humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-infectie (aangetoond door hiv-1- of hiv-2-antistoftiter) 8. Niet-verdwenen meningokokkenziekte 9. Aanwezigheid of verdenking van sepsis (behandeld of onbehandeld) in de 7 dagen voorafgaand aan de screening 10. Zwangerschap of borstvoeding 11. Overgevoeligheid voor muriene eiwitten of voor een van de hulpstoffen van ravulizumab 12. Alle huidige of vroegere medische of psychische aandoeningen, niet aan HSCT-TMA gerelateerd, die het risico voor de deelnemer door zijn of haar deelname aan het onderzoek kunnen verhogen of de uitkomsten van het onderzoek kunnen verstoren. Hieronder vallen ernstige cardiale, pulmonaire, renale, endocriene of hepatische ziekten 13. Is eerder of wordt momenteel behandeld met een complementremmer.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-06-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ultomiris
Generieke naam:	Ravulizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-510107-22-00
EudraCT	EUCTR2020-000144-61-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04543591
CCMO	NL74535.056.21